

カリウムチャネル開口機序のセレンディピティ的発見-ニコランジル冠動脈注射-

著者	柳澤 輝行
雑誌名	Therapeutic research = セラピューティック・リサーチ
巻	29
号	3
ページ	366-368
発行年	2008-03
URL	http://hdl.handle.net/10097/40205

カリウムチャネル開口機序のセレンディピティ的発見 —ニコランジル冠動脈注射—

柳 澤 輝 行 (東北大学大学院医学系研究科生体機能学講座分子薬理学分野)

ニコランジルはNKハイブリッド薬として世界中でも用いられている狭心症や急性心不全の治療薬ですが、カリウム(K)チャネル開口機序の発見は今から30年以上も前に東北大学医学部第二薬理学講座(現在の分子薬理学分野)で行われました。故橋本虎六先生の一門が開発されたイヌの血液灌流心筋標本(房室結節・右心房, 房室結節, 乳頭筋)を駆使して, 平則夫教授の下で大学院生の佐藤慶祐先生(現 鳥取大学医学部分子薬理学教授)とともに, 循環器治療薬の作用機序解明と新薬開発を目指していました。

人は未来完了形で過去を回想すると言われています。セレンディピティの一端にお付き合いください。柳澤は大学院学生としてニコランジル(SG-75)の作用を調べるために, 動脈血で心臓の一部を灌流し冠動脈の血流量, 収縮力, そして電氣的活動に対する薬物の効果を検討する血液灌流心標本を用いていました。ニコランジルを冠動脈内に注入すると, 冠血流量は増加しますが, 心筋収縮力は変化しません。狭心症の治療薬の条件を満たします。量を増やしていきますと, さらに冠血流量は増加し, 収縮力が低下しました。さらに高用量では, 収縮はほとんどなくなり, たまたま心室細動の現象が電位でも張力でも生じました。薬物が洗い流されると見事にもとの正常な収縮に戻りました(図1, 2)。不思議に思っていました, 冠血流量増加と心筋収縮力減少からみると, ニコランジルの作用機序は当時の流行の説で, 教室でも提唱していたCa拮抗薬のCaチャネル遮断機序のようなものかと考えました(人は説明できそうな説に簡単に飛びついて, 何とか納得しようとする性質を持つものです。常識や流行はいつも新発見・発想, 超越, 創発を意識的にも無意識的にも規制しています)。作用のプロファイルを見るためにさらに実験を進めました。心臓の電氣的活動を調べる標本では, ニコランジルは心拍数を変えず房室伝導を遅らせませんでした。思惑が外れてショックでした。Caチャネル遮断機序では絶対に説明が付きません。心室中隔を養う動脈に高用量注入すると, 心室細動を生じました。その直前の細胞外電位で再分極相(心電図のT波に相当)が前に動きました(図1)。すなわち活動電位の幅が短縮していることを発見しました。ニコランジルのKチャネル開口の作用機序発見の瞬間でした。アセチルコリンのKチャネル開口による心房細動発生との類似でニコランジルの心室細動も説明できます。それ以降, 作業仮説としてニコランジルはKチャネル開口作用を持つとすればどのような結果が得られるかと考えて, 当時できるだけの実験系を組みましたところ, すべての結果が当たりました。新発見に興奮し, 研究者を続けたいと心から思っただけなのに今に至っています。

a. 血液灌流乳頭筋標本

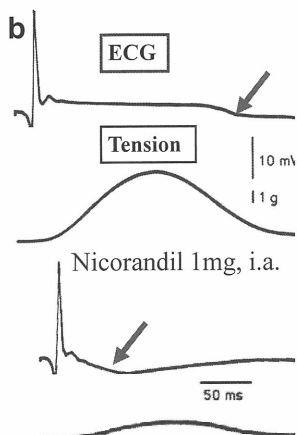
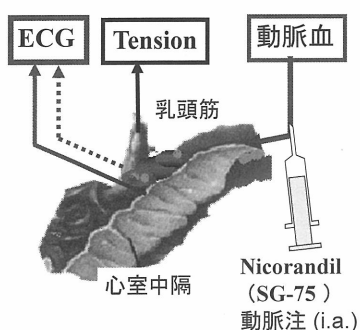


図 1 血液灌流乳頭筋標本におけるニコランジルの効果（陰性変力作用と再分極亢進作用）

a. 血液灌流乳頭筋標本。薬物を動脈血中に直接注入し心機能と冠動脈血流を同時測定できる東北大学医学部薬理学教室の独創的研究法である。b. 高用量ニコランジルの双極電極による細胞外電位と乳頭筋収縮力に対する効果。ニコランジルの高用量の冠動脈注入により、心室筋再分極（矢印が示す心電図の T 波に相当）を前方にシフトさせる作用（活動電位持続時間 APD の短縮）が収縮力低下とともに生じた。（Taira N, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 1979;6:301-16 より改変）

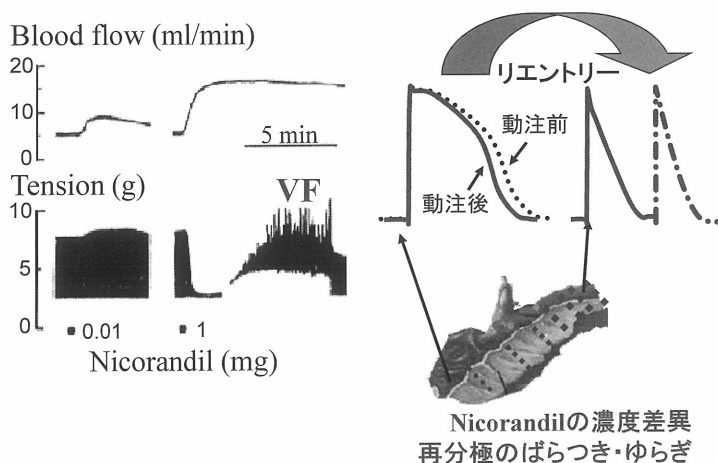


図 2 ニコランジル冠動脈内注入による効果（冠血流増加，心筋再分極亢進，陰性変力作用，心室細動誘発）

低用量のニコランジルはもっぱら血管平滑筋 K_{ATP} チャンネルを開き（KCO 作用），冠動脈平滑筋拡張による冠血流（coronary blood flow）増加をもたらす。ニコランジルの冠血流増加作用は K_{ATP} チャンネル開口作用による。なお，硝酸薬のニトログリセリンにはこのような冠血流量の増加はなく，むしろ冠血流の再分布が重要である。極めて高用量のニコランジルは心筋 K_{ATP} チャンネルも開き，活動電位短縮による心室筋収縮力低下と可逆的な心室細動（ventricular fibrillation：VF）を生じることがある。そのメカニズムはニコランジルの心筋組織内濃度の差異による心筋再分極のばらつきとゆらぎによるリエントリーである。冠血流が維持されていれば，ニコランジルは洗い流されるので，心室細動も自発的に停止する。（Taira N. Am J Cardiol 1989;63 Suppl:18J-24J より改変；原図は KCO のクロマカリム）

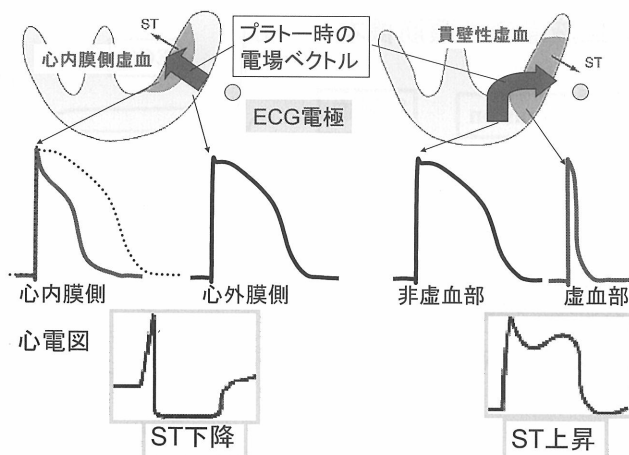


図 3 K_{ATP} チャネル開口と狭心症・心筋梗塞の ST 偏位

右：労作性狭心症（心内膜側虚血），左：攣縮性安静時狭心症あるいは心筋梗塞早期（貫壁性虚血）。虚血部と非虚血部との心室筋細胞膜 K_{ATP} チャネル活性による活動電位の幅とレベルの変化や位置関係により心電図 ST 偏位は説明できる。

現在、虚血時には心室筋細胞膜 K_{ATP} チャネルが開き、心筋保護作用の起点が働き出すことがよく知られています。労作性狭心症では心電図 ST 低下，太い冠動脈のスパズムで生じる安静時狭心症や心筋梗塞では心電図 ST 上昇になるメカニズムは、虚血により心筋 K_{ATP} チャネルが開くことで十分に説明できます（図 3）。

人が何かを知覚すること，考えること，生きること，そして何かを作ること，実はそれらの全部がつながっていると考えます。ネットワーク理論のsmall worldの特性は、われわれの知識や行動にも当てはまります。知識は通常ほとんどそれぞれの近場だけを結んでクラスター化し分断化しています。しかし、遠くの知識と遠くの知識がふとランダムに結ばれるような場合には、それまで培ってきた知性や感覚のすべてが一気に同期し、世界の全体イメージをあたかも悟りにも似た趣で運んでくると言われています。われわれの科学技術の進む方向は、オリジナルな手法を丁寧に開発し地に足が付いた技術と知見をクラスター化して基盤としておいて、若者の大胆な発想と種々の弱いきずな、傷つきやすいけれども信頼できる柔軟なネットワークを起爆剤にするしかないのではと考えます。危険な心室細動を発症する可能性をもつ薬物であるにもかかわらず、 K チャネル開口というまったく新しい作用機序を前面に薬物を販売まで持っていった平則夫先生と中外製薬の熱意と力は、柳澤のそれとはさらに別の次元ものと理解しています。さらには、 K_{ATP} チャネル（細胞内 ATP 減少で開き、心筋保護作用を持つ再分極を亢進する K チャネルで、preconditioning (ischemic, pharmacological) にも関与している）の発見から、心筋保護治療法まですべて日本人の手で成し遂げられたことを大いに喜んでおります。そして、冠動脈注入の危険性を自覚して、治療に伴う事故を未然に防いでいただいた斎藤先生をはじめとした多くの臨床医に心から感謝しております。